

Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina, 6ºano, ICBAS

**IMPACTO A CURTO PRAZO, DE FÁRMACOS ANÁLOGOS DO GLP-1,
NO CONTROLO METABÓLICO EM DIABÉTICOS TIPO 2
PORTUGUESES**

Tiago Jorge Mateus Costa

Endereço: tjmateuscosta@gmail.com

Orientadora:

Prof. Doutora Maria Helena Cardoso Pereira da Silva

Co-Orientadora:

Prof. Doutora Isabel Maria Sousa Lopes Silva

Índice

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUÇÃO.....	5
MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
SUJEITOS.....	8
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	8
RESULTADOS.....	9
CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES.....	9
ALTERAÇÕES INDIVIDUAIS NO PESO E NA HBA1C DESDE OS VALORES BASAIS.....	12
ALTERAÇÕES INDIVIDUAIS NO IMC E NA HBA1C DESDE OS VALORES BASAIS.....	13
TESTES DE NORMALIDADE.....	15
TESTE <i>T-STUDENT</i>	16
HISTOGRAMA DE PIRÂMIDE ENTRE O IMC E A TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	18
HISTOGRAMA DE PIRÂMIDE ENTRE O HBA1C E A TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	19
HISTOGRAMA DE PIRÂMIDE ENTRE O PESO E A TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	21
RESUMO DA VARIAÇÃO DA HBA1C PARA TODOS OS SUJEITOS.....	22
DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	23
CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
AGRADECIMENTOS.....	27

Resumo

Objectivos: Avaliar a evolução do IMC, HbA_{1c}, durante o tratamento com análogos do GLP-1.

Tipo de estudo: Estudo observacional analítico.

Local: Serviço de Endocrinologia do CHP-HGSA.

População: Pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 com idade \geq 18 anos e que por decisão médica (endocrinologista que os segue) iniciaram ou vão iniciar terapêutica com análogo do GLP 1.

Metodologia: A avaliação será realizada através da pesquisa de informação nos processos clínicos disponíveis no SAM® (Sistema de Apoio ao Médico) e arquivo, em dois tempos distintos, após aprovação do estudo por parte das entidades competentes. Os dados serão recolhidos do processo clínico electrónico, no que se refere aos dados antes do início dessa terapêutica, e 6 meses após a sua instituição. A HbA_{1c} antes do início da terapêutica será a média das HbA_{1c} do último ano. Os dados serão analisados de forma anónima: a cada doente corresponderá um número de ordem, utilizado para o tratamento dos dados. No que diz respeito à amostra, esta terá um número mínimo de 20 indivíduos. O tratamento dos dados e o estudo estatístico foi executado através do programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*).

Resultados: Após a introdução do liraglutide, 24 sujeitos (92,3%) diminuíram o IMC and 17 doentes (65,4%) melhoraram o seu controlo glicémico. Em 16 doentes houve redução dos dois parâmetros. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi reduzido significativamente de $36,9 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ para $35,2 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$. A HbA_{1c} diminuiu significativamente de $7,98 \pm 1,35\%$ para $7,2 \pm 1,28\%$ durante o intervalo de estudo.

Conclusão: O impacto a curto-prazo do tratamento com liraglutide demonstrou evidência estatística para afirmar que após a introdução do liraglutide se observou uma diminuição significativa do IMC e/ou HbA_{1c}, em diabéticos tipo 2 portugueses.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2, Liraglutide, *Glucagon-like peptide-1*, Obesidade e Síndrome Metabólico.

Abstract

Aim: To evaluate the evolution of BMI, HbA_{1c}, during treatment with GLP-1 analogues.

Type of study: Analytical observational study.

Subjects: People with type 2 diabetes aged 18 years whom by medical decision (endocrinologist following the) initiated or will initiate therapy with GLP 1 analogues.

Methods: Evaluation was conducted through the research of information in medical records available in SAM® (Support System Medical) and archive, at two different moments, after approval by DEFI. Data were collected from the electronic health record, with regard to the data before the start of this therapy, and after its establishment till the end of the present study. Average mean HbA_{1c} during the year before starting GLP-1 analogues was considered as the HbA_{1c} before the therapy. The data was analyzed anonymously: each patient was corresponded to one number, which was then used for data processing. The sample consisted on 26 individuals. The data processing and statistical analysis was performed through the SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

Results: After liraglutide introduction, 24 patients (92,3%) decreased BMI and 17 patients (65,4%) improved glycemic control. Body mass index (BMI) changed significantly from 36,8965 \pm 5,90769kg/m² to 35,2421 \pm 6,00069kg/m². HbA_{1c} was significantly decreased from 7,981 \pm 1,3479% to 7,227 \pm 1,2764% during the time interval.

Conclusion: Short-term treatment with liraglutide has demonstrated statistical evidence to support that after the implementation of liraglutide a significant decrease of the BMI and/or HbA_{1c} was observed in Portuguese T2D subjects.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Liraglutide, Glucagon-like peptide-1, Obesity, Metabolic syndrome

Introdução

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crónica progressiva caracterizada por insulinoresistência que associada à diminuição do funcionamento das células- β , entre outras alterações, nomeadamente diminuição do GLP-1 e níveis inadequados de glicagina leva a alteração do metabolismo dos hidratos de carbono com consequentes complicações da Diabetes, Nauck et al. (2009).

De acordo com os últimos dados do Observatório Nacional da Diabetes, no ano de 2013, a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa, para idades compreendidas entre os 29 a 79 anos, foi de 13%(Correia, Boavida et al. 2014). Verifica-se uma diferença quanto à prevalência da doença entre os homens (15,6%) e as mulheres (10,7%), Correia et al. (2014).

A mortalidade para todas as idades e em ambos os sexos associada à diabetes na população portuguesa corresponderá a cerca de 5% (2014).

Existe uma relação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a prevalência da Diabetes sendo que aproximadamente 90% da população diabética apresenta excesso de peso (49,2%) ou obesidade (39,6%). A prevalência de Diabetes por Escalão do IMC em 2013, respectivamente, para valores de $IMC < 25 = 5,8\%$, $25 \leq IMC < 30 = 12,8\%$ e $IMC \geq 30 = 20,5\%$ Correia et al. (2014).

O aumento da prevalência da DM2 está intrinsecamente associado ao recente aumento da prevalência da obesidade. Cerca de 90% das causas de DM2 podem ser atribuídas a excesso de peso, Hossain et al. (2007).

Em Portugal Continental, as vendas (em valor e em volume) em Ambulatório de Antidiabéticos orais no âmbito do SNS demonstraram que as duas classes principais mais vendidas foram as Biguanidas (Metformina) e as Sulfonilureias, Correia et al. (2014).

De acordo com as recomendações actuais a terapia mais adequada nos estadios iniciais da DM2 seria a mudança do estilo de vida (promoção de alimentação saudável, controlo do peso corporal e aumento da actividade física). Se as alterações ao estilo de vida não são suficientes para atingir os objectivos de controlo glicémico procede-se à adição da monoterapia com metformina. Posteriormente, caso se mantenha a falta de controlo glicémico pretendido uma das opções terapêuticas recomendadas é a terapia combinada de metformina com análogos da GLP-1 (2015).

Apesar da metformina exercer efeitos neutros a moderados na diminuição do peso corporal, as sulfonilureias podem conduzir ao seu aumento, igualmente moderado e hipoglicemias, Inzucchi et al. (2012). As terapias com análogos do GLP-1 demonstraram a

capacidade de promover um bom controlo glicémico quando combinada com a metformina, enquanto reduzem o peso corporal e o risco de hipoglicemias, Nauck et al. (2009).

De acordo com um estudo recente, no qual foram comparados dois análogos da GLP-1 (liraglutide e exenatide) em associação com diferentes terapias hipoglicemiantes, foi demonstrado que ambos melhoravam o controlo glicémico e perda moderada de peso corporal, tendo como ponto de comparação a hemoglobina glicada (HbA_{1c}), Buse et al. (2013).

Adoptando como média marginal o valor de referência 9,0% de HbA_{1c} , no início do estudo supracitado, verificou-se que os pacientes com $HbA_{1c} < 9,0\%$ obtiveram uma redução média marginal de -1,05% para o exenatide e -1,20% para o liraglutide, enquanto que, os pacientes com $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ obtiveram uma redução média marginal de -1,75% para o exenatide e -2,04% para o liraglutide. Como observado em outros estudos e, para valores inferiores de HbA_{1c} é expectável a obtenção de reduções menores na taxa de HbA_{1c} , enquanto que para valores superiores a 9,0% de HbA_{1c} é possível obterem-se reduções mais acentuadas, Buse et al. (2013).

A GLP-1 endógena é secretada pelas células-L no intestino delgado distal e cólon como resposta ao estímulo da ingestão de alimentos e, outros processos fisiológicos indirectos ainda por esclarecer, Nauck et al. (2011). Os componentes que potenciam o maior estímulo são a glicose e o triacilglicerol orais. O padrão temporal dos incrementos da GLP-1 plasmática associada à ingestão de alimentos tem um aumento inicial aproximadamente 10 a 15 minutos após o início da ingestão, atingindo um pico na segunda hora, momento a partir do qual declina até valores basais, ao longo de várias horas subsequentes, Nauck et al. (2011).

A diminuição marcada da secreção de GLP-1 nos diabéticos tipo 2 poderá traduzir-se na perda progressiva na capacidade de secreção de GLP-1 como parte da progressão patológica da DM2, Nauck et al. (2011). Contudo, ainda não é possível concluir que o desenvolvimento da DM2 é caracterizado pela perda progressiva do potencial de secreção da GLP-1, Nauck et al. (2011).

O princípio organizador inerente ao tratamento da DM2 implica uma abordagem centrada no paciente, atendendo às suas necessidades, preferências e valores em qualquer decisão clínica, Inzucchi et al. (2012).

Os análogos da incretina natural GLP-1 (glucagon-like peptide-1) exercem uma acção hipoglicemiante potente através da via das incretinas, apenas durante estados hiperglicémicos, estimulando a secreção de insulina e suprimindo a secreção de glucagon, logo, através de um processo dependente da taxa de glicemia que diminui o risco de hipoglicemias iatrogénicas, Burgmaier et al. (2013), Inoue et al. (2014).

Não obstante, apresentam valências extra-glicémicas como o atraso do esvaziamento gástrico e diminuição da sensação de fome que contribuem para a perda moderada de peso corporal, Burgmaier et al. (2013).

Actualmente, as terapias farmacológicas hipoglicemiantes para a DM2 devem incluir o tratamento das comorbilidades mais prevalentes na Diabetes tipo 2 tais como e hipertensão arterial (HTA), dislipidemia e obesidade, Davidson et al. (2013).

Os análogos do GLP-1 têm um mecanismo de acção farmacológico significativamente mais prolongado comparativamente com a maioria dos antidiabéticos, logo, não requerem medições e ajustes de dose frequentes, facto que contribui para uma boa adesão à terapêutica, comparativamente com as insulino terapias, Burgmaier et al. (2013).

A descontinuação da adesão às terapias hipoglicemiantes prescritas é um obstáculo importante para o atingimento dos objectivos do tratamento da DM2. A intolerabilidade quanto às hipoglicemias e perturbações gastrointestinais são os factores mais comuns, não excluindo comorbilidades coexistentes, regimes diários complexos, custos financeiros muito elevados e diminuição da eficácia farmacológica, Davidson et al. (2013).

Os análogos do GLP-1 diminuem o excesso de peso e, possivelmente, exercem efeitos moduladores no *continuum* patológico cardiovascular, Davidson et al. (2013).

Materiais e Métodos

- **Sujeitos**

O presente estudo é observacional e analítico, e os critérios de inclusão foram sujeitos com DM2 a realizar terapia com análogos do GLP-1 no Hospital Geral de Santo António através da consulta dos processos clínicos no SAM® e em arquivo, desde Novembro de 2014 a Maio de 2015. O número total de sujeitos incluídos neste estudo correspondeu a 26 indivíduos. Da amostra inicial, 4 descontinuaram a terapia prescrita, 2 por efeitos laterais negativos (vómitos e diarreia), 1 dos sujeitos desistiu da terapia por insuficiência dos rendimentos necessários para adquirir a medicação e, 1 dos sujeitos porque não cumpriu a medicação prescrita.

O aumento na dose de análogo do GLP-1 (liraglutide - 0,6mg/dia, 1,2mg/dia, 1,8mg/dia) e a prescrição concomitante de Antidiabéticos Orais (ADO), para cada um dos participantes, foi determinada pelos respectivos médicos endocrinologistas. O protocolo para este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Geral de Santo António e o Consentimento Informado foi obtido junto dos participantes no estudo.

- **Análise estatística**

No presente estudo, foi determinada a média, desvio padrão, mínimo e máximo para a duração da terapia com análogos GLP-1, HbA_{1c} inicial e final, peso inicial e final, duração da DM2 e idade para cada sujeito. Assim como a diferença entre o peso inicial e peso final (Peso) e, HbA_{1c} inicial e final (HbA_{1c}). Assim sendo, foi aplicado o teste de *Teste de Shapiro-Wilk* para a verificação da distribuição normal da amostra e, o *Teste t-student* para a determinação de diferenças estatisticamente significativas entre as médias de duas amostras, quando se consideram os mesmos sujeitos. Para a totalidade dos casos, os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises foram efectuadas através do programa *IBM SPSS statistics 23* (Statistical Package for Social Sciences).

Resultados

- **Características dos participantes**

Tabela I - Características iniciais da amostra

	Idade	Duração da DM2 (anos)	Índice de Massa Corporal (IMC) inicial (kg/m ²)	HbA1c T0 (%)	Peso Inicial (kg)	Duração da Terapia Farmacológica com liraglutide (dias)
Válido	26	26	26	26	26	26
Omisso	0	0	0	0	0	0
Média	57,15	12,692	36,8965	7,981	99,2000	257,65
Desvio Padrão	9,657	8,2402	5,90769	1,3479	21,82360	89,529
Variância	93,255	67,902	34,901	1,817	476,270	8015,515
Mínimo	40	2,0	26,48	5,1	67,80	56
Máximo	76	41,0	49,69	10,0	161,00	422

Tabela II - Classificação da Obesidade Inicial

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido Pré-obesidade	3	11,5	11,5	11,5
Obesidade Classe I	7	26,9	26,9	38,5
Obesidade Classe II	10	38,5	38,5	76,9
Obesidade Classe III	6	23,1	23,1	100,0
Total	26	100,0	100,0	

A Tabela I mostra as características basais dos 26 sujeitos que participaram no estudo anteriormente à introdução da terapia farmacológica com análogo GLP-1. A duração média da terapêutica com análogo GLP-1 correspondeu a 243,62 dias, com um desvio padrão de 91,3

dias, um máximo de 422 dias e um mínimo de 56 dias. A média da idade correspondeu a 57 anos. O IMC médio avaliado, no início do presente estudo, foi 36,9kg/m². No que concerne à obesidade, de acordo com a Tabela 2, 23 sujeitos eram obesos (7 casos de Obesidade Classe I; 10 casos de Obesidade Classe II; 6 casos de Obesidade Classe III) e, 3 sujeitos enquadravam-se na classe da Pré-Obesidade. Logo, verificou-se uma frequência relativamente elevada de indivíduos obesos.

A média da duração da diabetes foi de 12,69 anos e a média da HbA_{1c} foi de 7,98%. No início do estudo, 8 sujeitos estavam a receber tratamento com insulina. Estes dados apontam para um tempo de evolução da diabetes relativamente longo.

Tabela III - Terapia Antidiabética

		Frequência	Percentagem (%)	Percentagem válida (%)	Percentagem cumulativa (%)
Válido	Liraglutide	1	3,8	3,8	3,8
	Liraglutide + Insulinoterapia	4	15,4	15,4	19,2
	Liraglutide + ADO (metformina)	12	46,2	46,2	65,4
	Liraglutide + ADO (metformina+sulfonilureias)	3	11,5	11,5	76,9
	Liraglutide + Insulinoterapia + ADO (metformina)	3	11,5	11,5	88,5
	Liraglutide + ADO (metformina+DPPIV-i)	2	7,7	7,7	96,2
	Liraglutide + ADO (metformina+sulfonilureias+DPPIV-i)	1	3,8	3,8	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

Na Tabela III, constata-se que, para o intervalo de tempo estudado, 18 dos sujeitos (69,2%) receberam terapia farmacológica simultaneamente com liraglutide e ADO (12 com metformina; Três com metformina + sulfonilureia; Dois com metformina + DPPIV-i; 1 com metformina + sulfonilureia + DPPIV-i). 3 sujeitos (11,5%) realizaram terapia com liraglutide,

insulina e metformina. Quatro dos casos (15,4%) estudados efectuaram terapia com liraglutide e insulina e, por último, 1 sujeito (3,8%) efectuou terapia, exclusivamente, com liraglutide.

Tabela IV – Diferença entre a dose inicial e final de análogo GLP-1

	Dose inicial de análogo GLP-1 (mg/dia)	Dose final de análogo de GLP-1 (mg/dia)	Dose (mg/dia)
N	26	26	26
Válido	26	26	26
Omisso	0	0	0
Média	1,112	1,523	0,412
Desvio Padrão	0,3278	0,3050	0,3691
Amplitude	1,2	0,6	1,2
Mínimo	,6	1,2	,0
Máximo	1,8	1,8	1,2

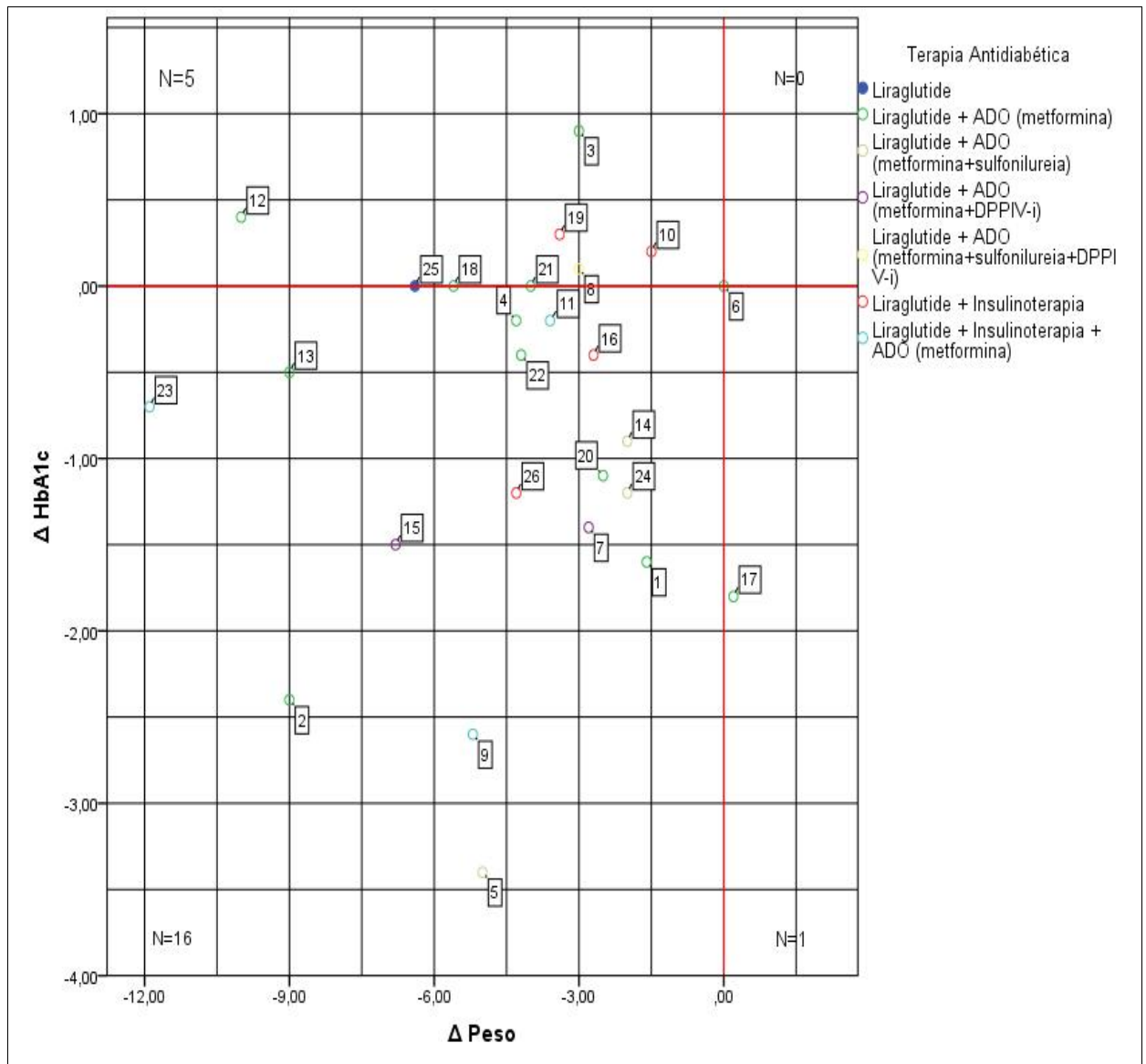
Tabela V - Dose inicial de análogo GLP-1

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	6	23,1	23,1	23,1
0,6	17	65,4	65,4	88,5
1,2	1	3,8	3,8	92,3
1,3	2	7,7	7,7	100,0
1,8				
Total	26	100,0	100,0	

De acordo com a Tabela V os sujeitos iniciaram o tratamento com liraglutide com doses diferentes do fármaco. Seis sujeitos com 0,6 mg/dia, 17 com 1,2 mg/dia, 1 com 1,3 mg/dia e 2 com 1,8 mg/dia. A dose foi aumentada, gradualmente, até um máximo de 1,8mg/dia de acordo com o controlo glicémico efectuado pelos médicos endocrinologistas que os acompanhavam.

Fig.1

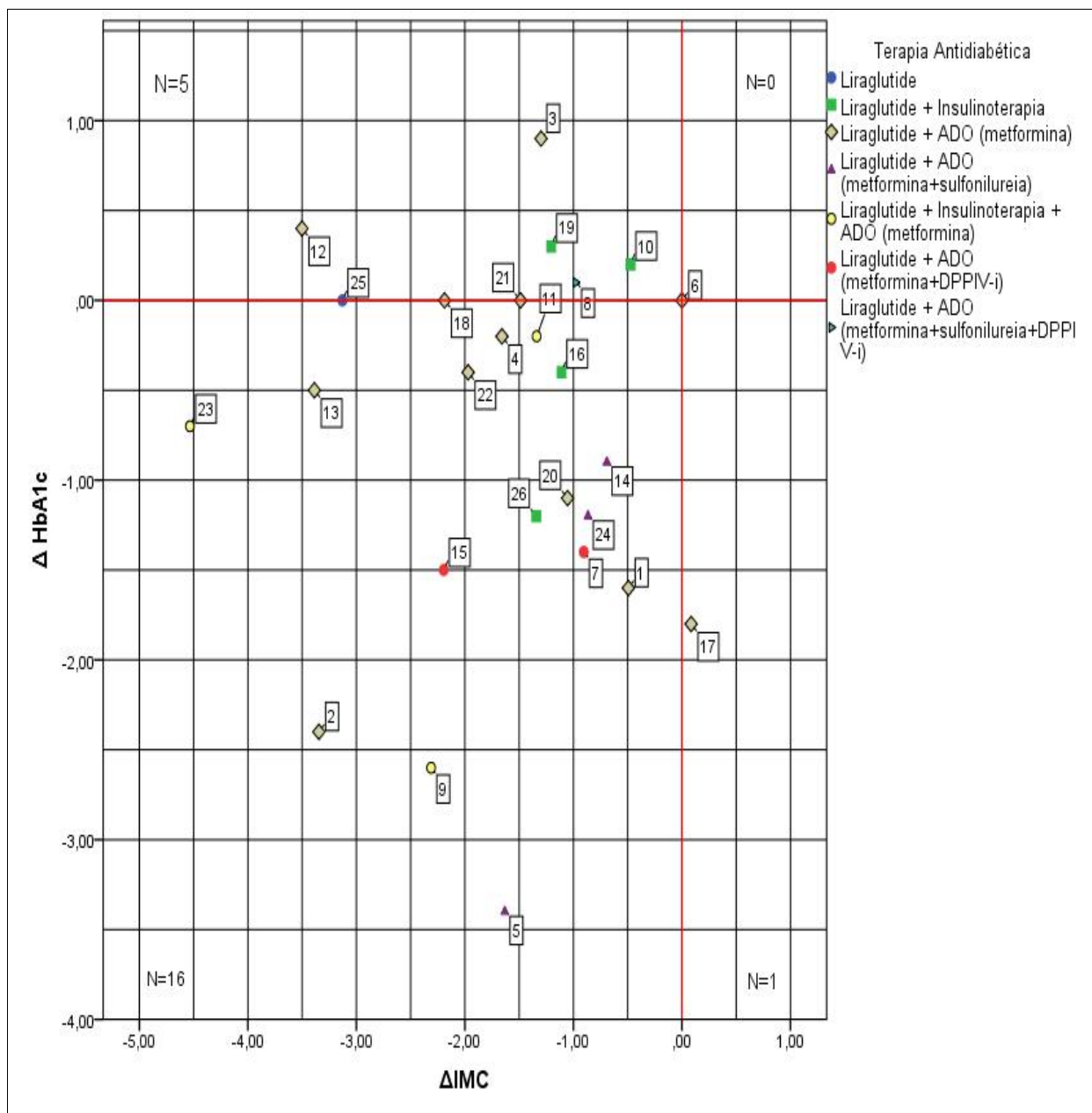
Alterações individuais no Peso e na HbA_{1c} desde os valores basais



Na Fig. 1, as alterações individuais no Peso e na HbA_{1c} desde os valores basais até ao final do tempo deste estudo, estão patentes na forma de um *scatter plot*. O número de doentes que reduziu o peso corporal foi 26 casos e, 17 apresentaram melhorias no controlo glicémico. Dezasseis sujeitos ficaram localizados no quadrante inferior esquerdo, ou seja, obtiveram tanto redução no peso corporal quanto melhorias na HbA_{1c}.

Fig. 2

Alterações individuais no IMC e na HbA_{1c} desde os valores basais



Na Fig. 2, as alterações individuais no IMC e na HbA_{1c} desde os valores basais até ao final do tempo deste estudo, estão patentes na forma de um *scatter plot*. O número de doentes que reduziu o IMC foi 24 casos e, 17 apresentaram melhorias no controlo glicémico. 16 sujeitos ficaram localizados no quadrante inferior esquerdo, ou seja, obtiveram tanto redução no IMC quanto melhorias na HbA_{1c}.

Tabela VI - Tabulação cruzada Variação do IMC * Variação HbA1c

			Variação HbA1c			Total
			Sem Variação	Variação Negativa	Variação Positiva	
Variação do IMC	Sem variação	Contagem	1	0	0	1
		% em Variação do IMC	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% em Variação HbA1c	25,0%	0,0%	0,0%	3,8%
		% do Total	3,8%	0,0%	0,0%	3,8%
	Variação Negativa	Contagem	3	16	5	24
		% em Variação do IMC	12,5%	66,7%	20,8%	100,0%
		% em Variação HbA1c	75,0%	94,1%	100,0%	92,3%
		% do Total	11,5%	61,5%	19,2%	92,3%
	Variação Positiva	Contagem	0	1	0	1
		% em Variação do IMC	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% em Variação HbA1c	0,0%	5,9%	0,0%	3,8%
		% do Total	0,0%	3,8%	0,0%	3,8%
Total		Contagem	4	17	5	26
		% em Variação do IMC	15,4%	65,4%	19,2%	100,0%
		% em Variação HbA1c	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% do Total	15,4%	65,4%	19,2%	100,0%

A tabela VI resume a tabulação cruzada entre a Variação do IMC (IMC basal e IMC final) e a Variação da HbA_{1c} (HbA_{1c} basal e HbA_{1c} final) em termos qualitativos. Desta forma, dentro do grupo dos doentes sem variação da HbA_{1c}, 1 não variou o seu valor basal de IMC e, 3 obtiveram uma variação negativa. No grupo dos sujeitos com variação negativa da HbA_{1c}, 16 obtiveram igualmente variação negativa dos seus valores de IMC e, 1 obteve uma variação

positiva do seu IMC. Por último, no grupo dos sujeitos que obteve uma variação positiva da HbA_{1c}, 5 obtiveram uma variação negativa do seu IMC.

Teste VII - Testes de Normalidade

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
IMC	0,152	26	0,124	0,937	26	0,115
HbA1c	0,136	26	0,200*	0,942	26	0,149
Peso	0,163	26	0,073	0,933	26	0,089

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

A Tabela VII sumariza os testes de normalidade aplicados às variáveis: IMC (IMC final- IMC inicial); HbA_{1c} (HbA_{1c} final - HbA_{1c} inicial) e Peso (Peso final – Peso inicial).

Sendo que, H_0 = A população da amostra está normalmente distribuída, logo, com valores de $p > 0,05$ nos Testes de Shapiro-Wilk, dado um $n < 30$ (IMC, $p = 0,115$; HbA_{1c}, $p = 0,149$; Peso = 0,089) podemos afirmar, para as variáveis consideradas, a amostra está normalmente distribuída.

Tabela VIII - Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média (kg/m ²)	N	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
Par 1	Índice de Massa Corporal (IMC) inicial (kg/m ²)	36,8965	26	5,90769	1,15859
	Índice de Massa Corporal (IMC) final (kg/m ²)	35,2421	26	6,00069	1,17683
Par 2	HbA1c T0	7,981	26	1,3479	0,2643
	HbA1c Tf	7,227	26	1,2764	0,2503
Par 3	Peso Inicial (kg)	99,2000	26	21,82360	4,27996
	Peso Final (kg)	94,8308	26	22,11115	4,33635

Tabela IX - Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Sig.
Par 1	Índice de Massa Corporal (IMC) inicial & Índice de Massa Corporal (IMC) final	26	0,981	0,000
Par 2	HbA1c T0 & HbA1c Tf	26	0,694	0,000
Par 3	Peso Inicial & Peso Final	26	0,991	0,000

Tabela X - Teste de amostras emparelhadas t-student

	Diferenças emparelhadas					t	gl	Sig. (bilateral)	
	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média	95% Intervalo de Confiança da Diferença					
				Inferior	Superior				
Par 1	Índice de Massa Corporal (IMC) inicial - Índice de Massa Corporal (IMC) final	1,65436	1,15128	0,22578	1,18935	2,11937	7,327	25	0,000
Par 2	HbA1c T0 - HbA1c Tf	0,7538	1,0289	0,2018	0,3383	1,1694	3,736	25	0,001
Par 3	Peso Inicial - Peso Final	4,36923	3,00157	0,58866	3,15687	5,58159	7,422	25	0,000

De acordo com a Tabela VIII, a nível descritivo, verificamos que para o par 1, o IMC inicial médio é de 36,9kg/m², diminuindo durante o estudo, para um IMC médio final de 35,2kg/m². Desta forma, há uma diferença de 1,65kg/m² pontos entre o IMC inicial e o IMC final. O output intermédio revela que a correlação entre os valores de IMC iniciais e finais, durante o estudo, é significativa e tem um valor de 98,1%.

Por conseguinte, no que toca ao par 1, estipulou-se a H_0 = As médias do IMC inicial e final são semelhantes e, H_1 = A introdução do liraglutide na terapia farmacológica associou-se à

diminuição do IMC. O valor do teste *t-student* é 7,327 com 25 graus de liberdade. A significância é de 0,000, o que quer dizer que rejeitamos a H_0 , ou seja, existe evidência estatística para afirmar que após a introdução do liraglutide se observou uma diminuição significativa do IMC dos sujeitos durante o tempo de estudo, considerando um α de 5%, com $t(25) = 7,327$, $p < 0,05$. É ainda apresentado um intervalo de confiança de 95% para a diferença entre médias, cujo limite inferior é 1,19kg/m² e o limite superior é 2,12kg/m². Assim sendo, a introdução do liraglutide na terapia antidiabética contribuiu para a diminuição do IMC entre os 1,19kg/m² e os 2,12kg/m².

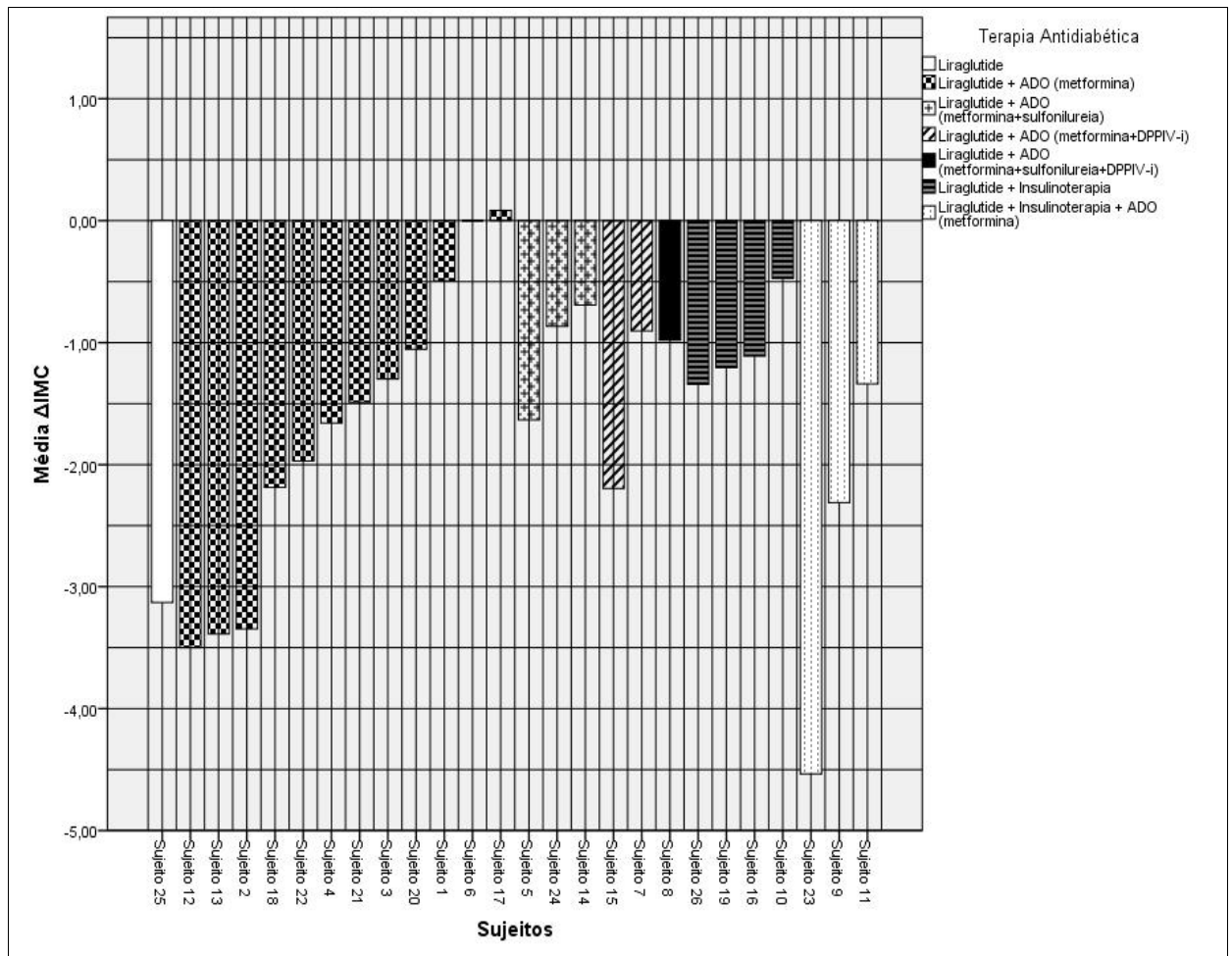
Na análise do par 2, a HbA_{1c} no tempo T_0 média é de 7,98%, diminuindo durante o estudo, para uma HbA_{1c} no tempo T_f média final de 7,23%. Desta forma, há uma diferença de 0,75 pontos percentuais entre a HbA_{1c} T_0 e a HbA_{1c} no tempo T_f . O output intermédio revela que a correlação entre os valores de IMC iniciais e finais, durante o estudo, é significativa e tem um valor de 69,4%. Assim sendo, no que toca ao par 2, estipulou-se a H_0 = As médias da HbA_{1c} T_0 e a HbA_{1c} T_f são semelhantes e, H_1 = A introdução do liraglutide na terapia farmacológica contribuiu para a diminuição da HbA_{1c}. O valor do teste *t-student* é 3,736 com 25 graus de liberdade. A significância é de 0,001, o que quer dizer que rejeitamos a H_0 , ou seja, existe evidência estatística para afirmar que após a introdução do liraglutide se observou uma diminuição significativa do HbA_{1c} dos sujeitos durante o tempo de estudo, considerando um α de 5%, com $t(25) = 3,736$, $p < 0,05$. É ainda apresentado um intervalo de confiança de 95% para a diferença entre médias, cujo limite inferior é 0,34 pontos percentuais e o limite superior é 1,17 pontos percentuais. Assim sendo, a introdução do liraglutide na terapia antidiabética associou-se a diminuição do HbA_{1c} média entre os 0,34% e os 1,17%.

Na observação do par 3, o Peso Inicial médio é de 99,2kg, diminuindo durante o estudo, para um Peso Final médio 94,8kg. Desta forma, há uma diferença de 4,37kg entre o Peso Inicial médio e o Peso Final médio. O output intermédio revela que a correlação entre os valores do Peso nos tempos iniciais e finais, logo, durante o estudo, é significativa e tem um valor de 99,1%.

Neste seguimento, no que toca ao par 3, determinou-se a H_0 = As médias do IMC inicial e final são semelhantes e, H_1 = A introdução do liraglutide na terapia farmacológica associou-se a diminuição do Peso. O valor do Teste *t-student* é 7,422 com 25 graus de liberdade. A significância é de 0,000, o que quer dizer que rejeitamos a H_0 , ou seja, existe evidência estatística para afirmar que após a introdução do liraglutide se observou uma diminuição significativa do Peso dos sujeitos durante o tempo de estudo, considerando um α de 5%, com $t(25) = 7,422$, $p < 0,05$. É ainda apresentado um intervalo de confiança de 95% para a diferença entre médias, cujo limite inferior é 3,16kg e o limite superior é 5,59kg. Assim sendo, a introdução do liraglutide na terapia antidiabética associa-se a diminuição do Peso entre os 3,16kg e os 5,59kg.

Fig. 3

Histograma de pirâmide entre o IMC e a Terapia Farmacológica



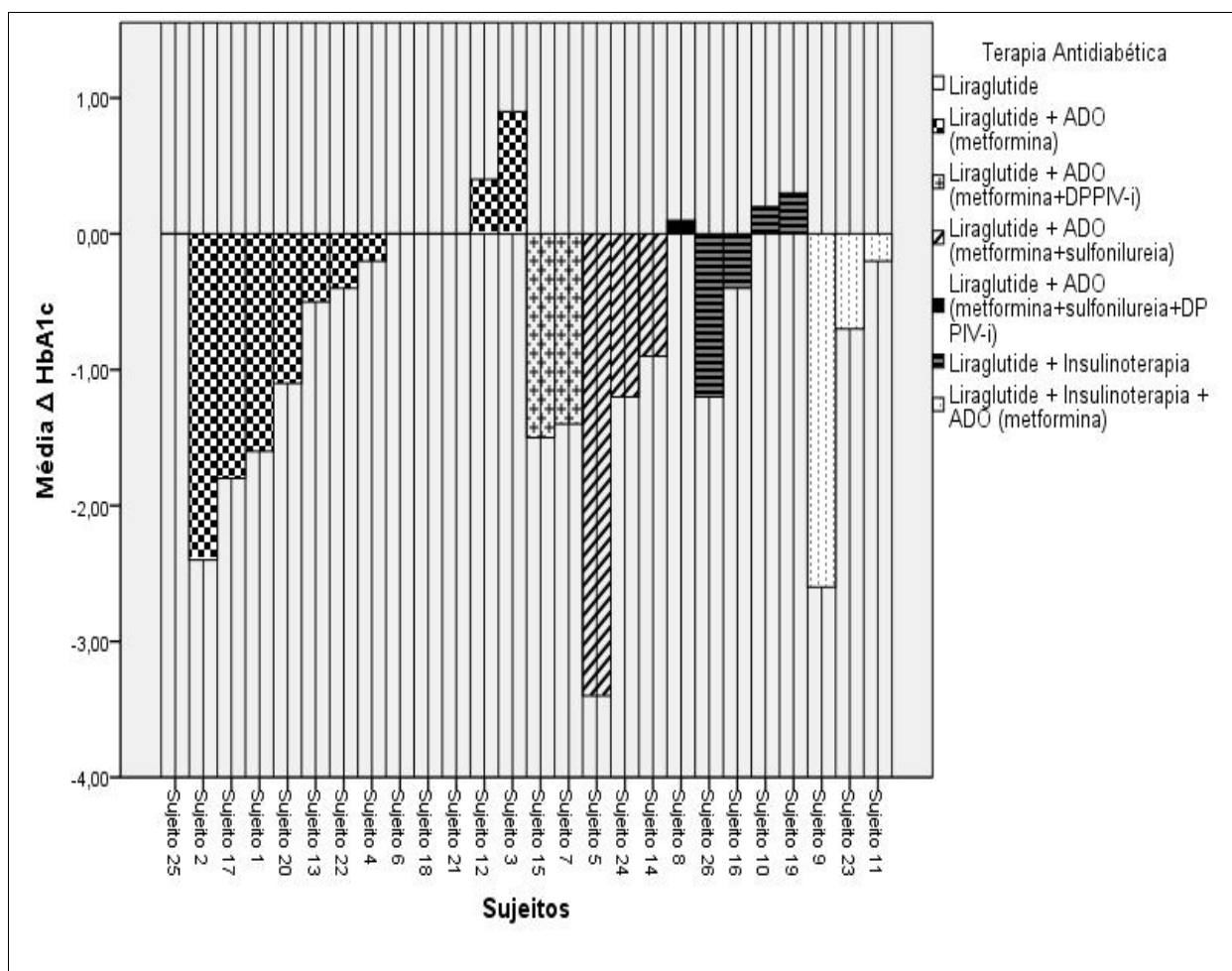
A Fig. 3, sintetiza a num histograma de pirâmide as relações entre o IMC e a terapia farmacológica que cada um dos sujeitos realizou durante o estudo. É possível constatar que um sujeito recebeu terapia farmacológica, exclusivamente, com liraglutide e obteve diminuição do IMC. Três sujeitos realizaram terapia com liraglutide + Insulinoterapia e obtiveram diminuição dos respectivos IMC. Dentro dos 18 sujeitos que realizaram terapia com liraglutide + ADO, 1 caso aumentou o seu IMC e 1 caso manteve o valor de base. Quinze casos diminuíram o seu IMC. Cinco sujeitos receberam terapia com liraglutide + Insulinoterapia + ADO e a totalidade dos elementos deste grupo diminuiu os seus valores de IMC.

Os 2 casos que não apresentaram um IMC negativo (Fig. 3), realizaram terapia antidiabética com liraglutide e ADO. Em primeiro lugar, o caso correspondente ao sujeito (6), cujo $IMC=0kg/m^2$, manteve a medicação habitual com metformina 1000mg (500mg manhã +

0 tarde + 500mg deitar). Em segundo lugar, o sujeito (17) com um valor de $IMC=0,08kg/m^2$ alterou a medicação habitual com Metformina 850mg + Sitagliptina 50mg (1cp manhã + 0 tarde + 0 deitar) para metformina 1000mg (1000mg manhã + 0 tarde + 0 deitar).

Fig. 4

Histograma de pirâmide entre o HbA_{1c} e a Terapia Farmacológica



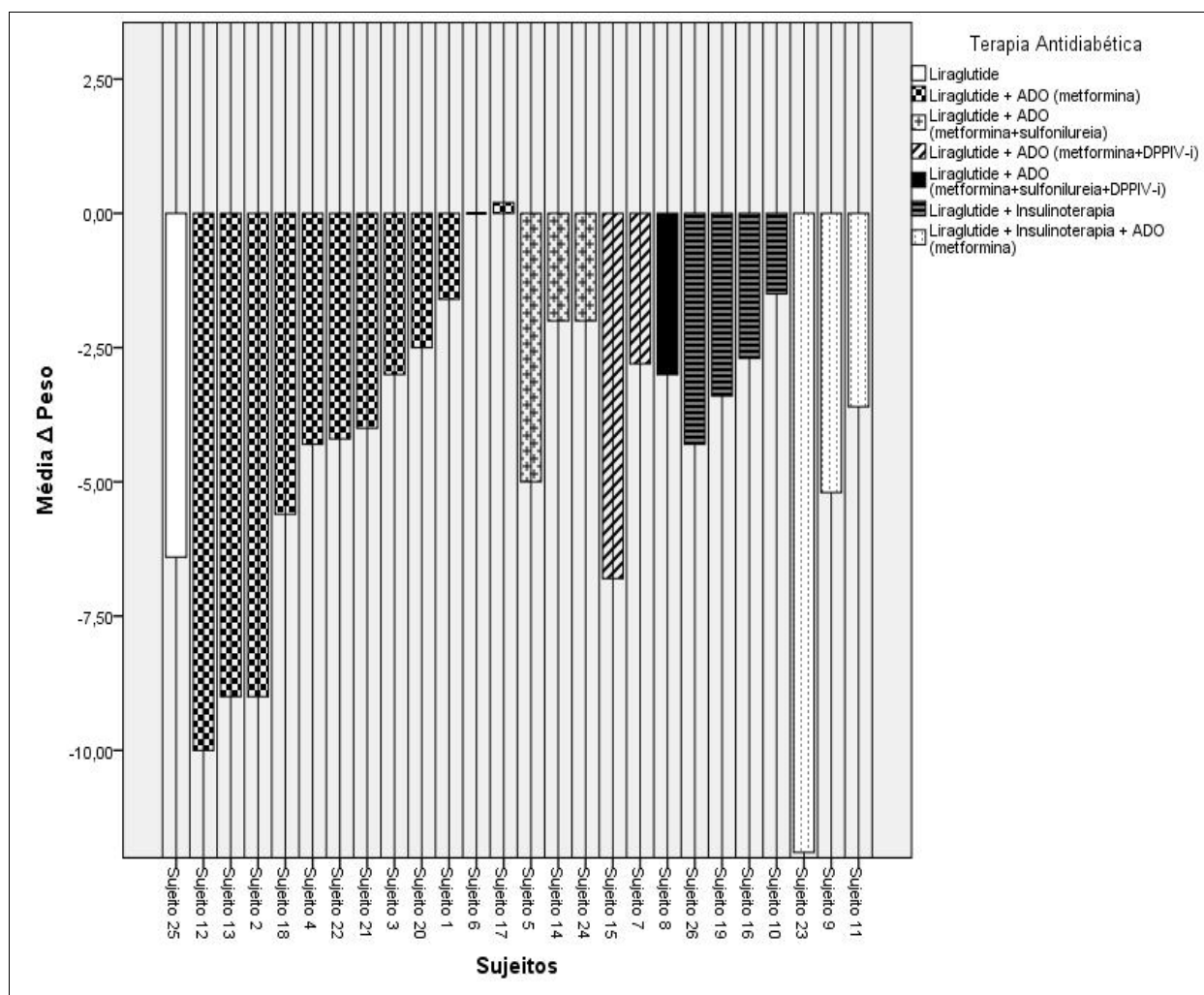
A Fig. 4, sumariza num histograma de pirâmide as relações entre o HbA_{1c} (diferença entre HbA_{1c} final e inicial) e a terapia farmacológica que cada um dos sujeitos realizou durante o estudo. Constata-se que 1 sujeito recebeu terapia farmacológica, exclusivamente, com liraglutide e obteve aumento da HbA_{1c} . Dentro dos 4 sujeitos realizaram terapia com liraglutide + Insulinoterapia, 2 diminuíram o valor da HbA_{1c} e, 2 obtiveram aumento das respectivas HbA_{1c} . Dentro dos 18 sujeitos que realizaram terapia com liraglutide + ADO, 6 casos aumentaram os

valores da HbA_{1c} e, 12 casos diminuíram a sua HbA_{1c}. Três sujeitos receberam terapia com liraglutide + Insulinoterapia + ADO e todos os casos diminuíram os seus valores da HbA_{1c}.

Verificaram-se 9 casos que apresentaram um HbA_{1c} positivo, logo, aumento da HbA_{1c} basal durante o estudo (Fig. 4). Por conseguinte, O sujeito (25) fez terapia exclusiva com liraglutide e obteve um valor de HbA_{1c}=0, sendo que começou com 0,6mg/dia de liraglutide e, aumentou durante o estudo para 1,8mg/dia, a variação da dose do fármaco corresponde a 1,2mg/dia. Os casos correspondentes aos sujeitos (6) e (18), cujo HbA_{1c}=0, a realizarem terapia com liraglutide + metformina, mantiveram a medicação habitual com metformina 1000mg (500mg manhã + 0 tarde + 500mg deitar). O sujeito (21), cujo HbA_{1c}=0, medicado com liraglutide + metformina, suspendeu a medicação com Metformina 1000mg (500mg manhã + 0 tarde + 500mg deitar) passando a medicação isolada com liraglutide, durante o estudo. Os sujeitos 3 e 12, a realizarem terapia com liraglutide + metformina, apresentaram, respectivamente, HbA_{1c}=0,9 e HbA_{1c}=0,4 e, mantiveram durante o estudo a sua medicação com metformina 1000mg (500mg manhã + 0 tarde + 500mg deitar). O sujeito 8, medicado com 3 ADO (metformina + sulfunilureia + DPPIV-i), apresentou um HbA_{1c}=0,1, sendo que alterou a sua medicação antidiabética com gliclazida 40mg + vildagliptina 50mg + metformina 1350mg para a utilização exclusiva de liraglutide, sendo que começou com 0,6mg/dia de liraglutide e, aumentou durante o estudo para 1,2mg/dia, a variação da dose do fármaco corresponde a 0,6mg/dia. O sujeito (10), realizou terapia com liraglutide + Insulinoterapia em 3 administrações, de mistura a 50% de insulina lispro e lispro-protaminada na dose diária de 100U/dia e apresentou um HbA_{1c}=0,2 sendo que manteve a mesma dose de liraglutide de 1,8mg/dia, durante o estudo. Por último, o sujeito (19) realizou terapia com liraglutide + Insulinoterapia e, apresentou um HbA_{1c}=0,3. Manteve a insulinoterapia com insulina lantus (10U jantar) durante o estudo e, aumentou a dose de liraglutide de 0,6mg/dia para 1,2mg/dia, a variação da dose do fármaco corresponde a 0,6mg/dia.

Fig. 5

Histograma de pirâmide entre o Peso e a Terapia Farmacológica

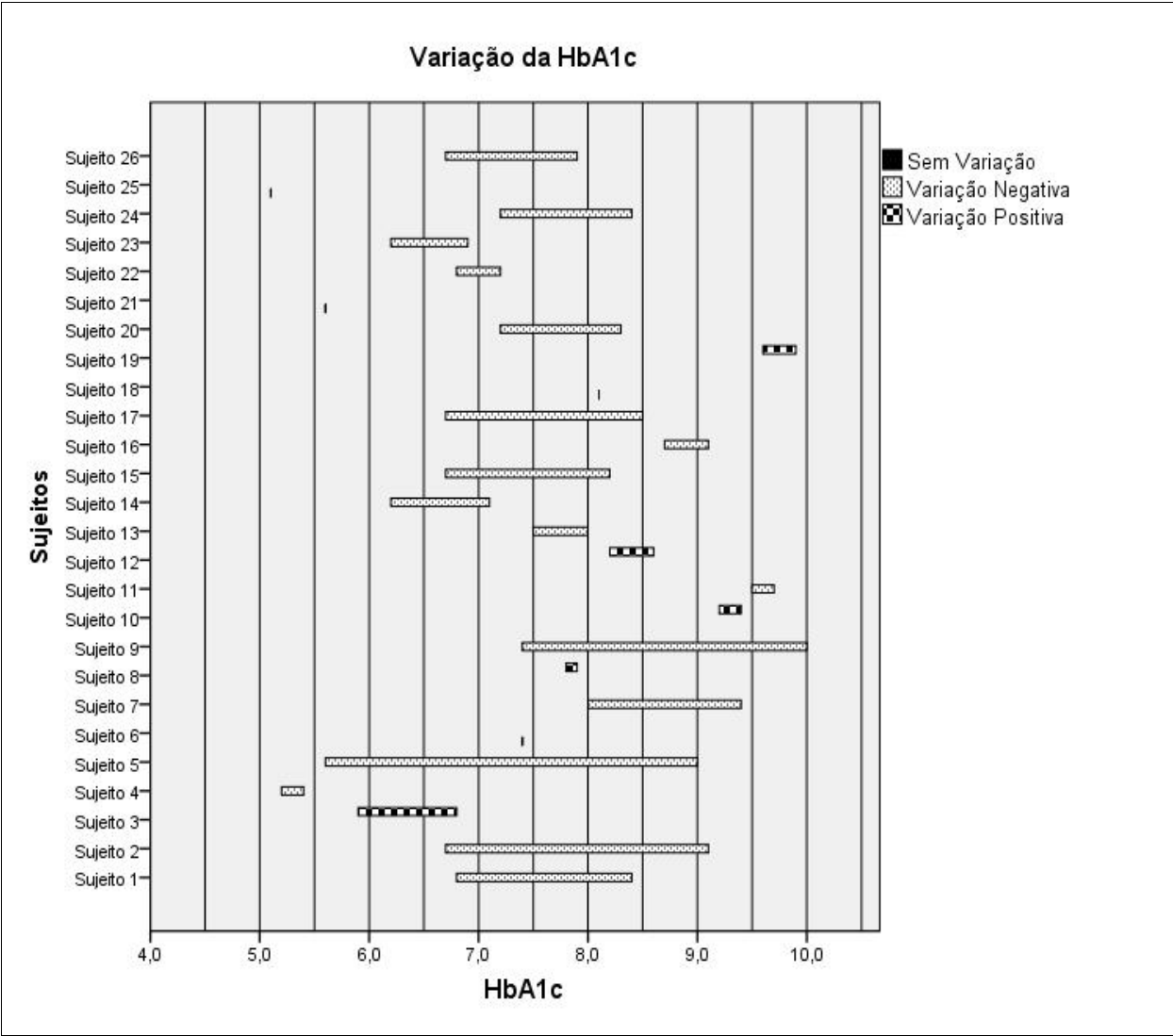


A Fig. 5, representa num histograma de pirâmide as relações entre o Peso e a terapia farmacológica que cada um dos sujeitos realizou durante o estudo. Constata-se que 1 sujeito recebeu terapia farmacológica, exclusivamente, com liraglutide e obteve diminuição do peso corporal. Três sujeitos realizaram terapia com liraglutide + Insulinoterapia e, os respectivos elementos diminuíram o peso corporal. Dentro dos 18 sujeitos que realizaram terapia com liraglutide + ADO, 2 casos aumentaram o parâmetro peso corporal e, 16 casos diminuíram o seu valor de peso corporal. Cinco sujeitos receberam terapia com liraglutide + Insulinoterapia + ADO e a totalidade deste grupo diminuiu os seus valores do peso corporal.

Os 2 casos que apresentaram um Peso positivo (Fig. 5), realizaram terapia antidiabética com liraglutide e ADO. Nomeadamente o sujeito (6), cujo Peso=0kg e, o sujeito (17) com um valor de Peso=0,20kg.

Fig. 6

Resumo da Variação da HbA1c para todos os sujeitos



Discussão de Resultados

Primeiramente, demonstrou-se que o tratamento farmacológico com liraglutide, em conjunto com outras terapias antidiabéticas, permitiu a diminuição significativa do peso corporal, dos valores da HbA_{1c} e do IMC em diabéticos tipo 2 portugueses, tal como em outros estudos internacionais, Chitnis et al. (2014). De acordo com a Tabela X, o tratamento com liraglutide, para o intervalo de tempo considerado, levanta a possibilidade da contribuição do liraglutide para a diminuição de 1,65kg/m² entre o IMC inicial e o IMC final. Assim como, para a diferença de 0,75 pontos percentuais entre a HbA_{1c} média em T₀ e a HbA_{1c} média no tempo T_f. E ainda, a contribuição para a diminuição do Peso corporal, sendo foi observada uma diferença de 4,37kg entre o Peso Inicial médio e o Peso Final médio.

Em contrapartida, apesar dos resultados obtidos, será vantajoso um estudo a longo-prazo tendo em vista a verificação da continuidade das alterações benéficas ao nível dos valores do IMC, HbA_{1c} e Peso corporal.

A dimensão reduzida da amostra, $n < 30$, implicou a aplicação de testes de normalidade nos quais se verificou a distribuição normal da amostra para as variáveis estudadas, consequentemente, realizaram-se testes paramétricos. É ainda de salientar que as análises efectuadas não contemplaram ajustes para factores confundidores tais como: idade, género e raça dada a dimensão da amostra.

De acordo com a Tabela VI, 16 sujeitos (61,5%) obtiveram melhoria do controlo glicémico e diminuição do IMC. Contudo, na Fig. 2, cinco sujeitos (19,2%) revelaram deterioração do controlo glicémico, em média em 0,38 pontos percentuais da HbA_{1c} (limite inferior 0,1% e limite superior 0,9%) apesar de reduzirem o seu valor de IMC, os sujeitos (3) e (12) não alteraram a sua medicação, o sujeito (8) diminuiu drasticamente a sua medicação antidiabética passando a terapia exclusiva com liraglutide, o sujeito (10) aumentou a sua dose de insulina lispro e, o sujeito (19) manteve a dose de insulina mas aumentou a dose de liraglutide. Por último, 1 sujeito (3,8%) melhorou o controlo glicémico mas aumentou o seu valor de IMC. Consequentemente, estes resultados são compatíveis com outros estudos internacionais nos quais os ganhos no controlo metabólico da HbA_{1c} e IMC, em doentes DM2, aparentam ser independentes e, provavelmente, são controlados por diferentes mecanismos de acção do GLP-1, Burgmaier et al. (2013).

Conclusão

Nesta avaliação do impacto do tratamento com liraglutide «na vida real» em diabéticos tipo 2 portugueses observamos um efeito significativo na redução da HbA_{1c} e /ou na redução do IMC, havendo apenas um doente com efeito neutro em ambos os parâmetros.

Referências Bibliográficas

(2014). "Noncommunicable diseases country profiles 2014." WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.

(2015). "Standards of Medical Care in Diabetes—2015: Summary of Revisions." *Diabetes Care* 38(Supplement 1): S4.

Burgmaier, M., C. Heinrich and N. Marx (2013). "Cardiovascular effects of GLP-1 and GLP-1-based therapies: implications for the cardiovascular continuum in diabetes?" *Diabetic Medicine* 30(3): 289-299.

Buse JB, N. M., Forst T, et al. (2013). "Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study." *Lancet* 381(9861): 117-124.

Chitnis, A., M. Ganz, N. Benjamin, J. Langer and M. Hammer (2014). "Clinical Effectiveness of Liraglutide Across Body Mass Index in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: A Retrospective Cohort Study." *Advances in Therapy* 31(9): 986-999.

Correia, L., J. Boavida and J. Almeida (2014). "Diabetes Factos e Números 2014." Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.

Davidson, J. (2013). "Incretin-Based Therapies: Focus on Effects Beyond Glycemic Control Alone." *Diabetes Therapy* 4(2): 221-238.

Hossain, P., B. Kavar and M. El Nahas (2007). "Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge." *New England Journal of Medicine* 356(3): 213-215.

Inoue, K., N. Maeda, Y. Fujishima, S. Fukuda, H. Nagao, M. Yamaoka, A. Hirata, H. Nishizawa, T. Funahashi and I. Shimomura (2014). "Long-term impact of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight and glycemic control in Japanese type 2 diabetes: an observational study." *Diabetology & Metabolic Syndrome* 6(1): 95.

Inzucchi, S. E., R. M. Bergenstal, J. B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A. L. Peters, A. Tsapas, R. Wender and D. R. Matthews (2012). "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes

Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetes Care* 35(6): 1364-1379.

Nauck, M., A. Frid, K. Hermansen, N. S. Shah, T. Tankova, I. H. Mitha, M. Zdravkovic, M. Düring and D. R. Matthews (2009). "Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes: The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study." *Diabetes Care* 32(1): 84-90.

Nauck, M. A., I. Vardarli, C. F. Deacon, J. J. Holst and J. J. Meier (2011). "Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down?" *Diabetologia* 54(1): 10-18.

Agradecimentos

Começo por agradecer à minha mentora, a Professora Doutora Maria Helena Cardoso, pela energia inesgotável e a simpatia com que sempre me recebeu e, por me ter dado um bom exemplo de como deve ser um médico. Nas palavras da minha mestra: «Quem quer chegar ao Céu, tem de sofrer». Aos restantes elementos do Serviço de Endocrinologia do H.G.S.A. a minha gratidão pela sua contribuição para este trabalho.

Aos meus grandes amigos, um obrigado sincero por serem realmente grandes. É difícil permanecer a meu lado, contudo, sempre lá estiveram.

Deixo aqui um beijo terno para a minha Avó Mi, que me criou e ainda hoje roga por mim. Lembro-me, “à distância de mil anos” de uma promessa que lhe fiz: Ser médico. Cumpri.

Agora, o Homem que mais me marcou: o meu Avô Nelson, pintor exímio e de grande cultura, que na sua humildade me ensinou a escrever o meu nome.

Penso que a minha vida sempre foi e será uma inconstância de sorte, azar e amor... Eis, os três grandes pilares que me guiaram no meio de tanto mistério. Mas... uma mulher muito especial alterou o rumo do meu destino. Sempre soube que apareceria, Raquel. Obrigado por tudo meu Amor, sem ti, teria sido impossível.